

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

BCG ОСТЕИТ

С. Генова¹, А. Стоянова-Делева², Ж. Пешев¹, Вл. Данев¹ и Д. Митковски³

¹Катедра „Обща и клинична патология и съдебна медицина“, МУ – Пловдив

²Катедра „Педиатрия“, Медицински университет – Пловдив

³Катедра „Детска хирургия“, Медицински университет – Пловдив

BCG OSTEITIS

S. Guenova¹, A. Stojanova-Deleva², J. Peshev¹, Vl. Danev¹ and D. Mitkovski³

¹Department of General and Clinical Pathology, Medical University – Plovdiv

²Department of Pediatrics, Medical University – Plovdiv

³Department of Pediatric Surgery, Medical University – Plovdiv

Резюме. BCG остеитът (BCGOST) е най-честото късно поствакцинално усложнение – 0.39/1 млн. новородени. Засяга тибия, фемур, прешлени, стернум и ребра. Представен е клиничен случай на BCG остеит на ребро у едногодишно момче. Ваксинирано е на третия ден след раждането без последващи локални реакции. На 1 година и 1 месец се установява туморна формация на IX ребро вляво, която показва туберкулозен процес. Следват оперативно отстраняване, геффрирно, хистологично изследване и посявка на средата на Лъовенщайн-Йенсен. Приложено е едномесечно лечение с туберкулостатици. Въпреки отказа на родителите за продължителна терапия една година след това детето е в пълно здраве.

Ключови думи: BCGOST, BCG ваксина, остеит, ребро

Summary. BCG osteitis (BCGOST) is the most common late vaccinal complication – 0.39 per 1 000 000 newborns. It involves shins, thighs, vertebrae, sternum and ribs. We present a case of BCG rib osteitis in one-year-old boy. The child was vaccinated on the third day after birth with no further local reactions. At the age of one year and a month a tumor of the IX rib left location was found. Tuberculous etiology was proved after surgical extirpation, frozen, histological investigation and cultivation on Lowenstein-Jensen. One month long treatment with tuberculostatics was administered and in spite of parents refusal of long lasting therapy one year later the child is in a perfect health.

Key words: BCGOST, BCG vaccine, osteitis, rib

Увод

BCG (Bacille Calmette Guerin) ваксината се прилага като превенция на туберкулозата от около 70 години и има за цел да ограничи милиарната дисеминация на болестта и туберкулозния менингит. Създадена е в Института Pasteur, Париж, от Calmette и Guerin, които започват изследванията си през 1908 г. Ваксината има за цел да активира клетъчния имунитет [7,11]. Така сре-

щата с *Mycobacterium tuberculosis* в ранна детска възраст се явява повторна – „реинфекция“, която бива ограничена на място и предотвратява неговата генерализация. При деца и възрастни протекцията от белодробна туберкулоза е 50%, а хематогенната дисеминация и туберкулозният менингит намаляват до 50-80% [14]. Противотуберкулозната ваксина, прилагана на деца, всъщност е атенюиран щам на *M. bovis*, който

се различава от *M. tuberculosis* само по един нуклеотид (гуанин вместо цитозин) [12, 13].

Ваксината се извършва рутинно на 3-тия-5-ия ден след раждането, ако няма противопоказания. Втората ваксинация се прави само след негативен PPD тест (реакция под 4 mm). В началото дозата е 0.1 ml, съдържаща 0.04 mg, или 1 млн. бактерии, което съответства на 1 туберкулинова единица (ТЕ). След 1985 г. тази доза е редуцирана наполовина, което рязко намалява честотата на постваксиналните усложнения [6, 7, 8, 13].

Въпреки безспорната ефективност на BCG ваксината в борбата с ТБК, се съобщават и някои усложнения. Те могат да бъдат *локални и дисеминирани, инфекциозни и неинфекциозни* [1].

Честотата на локалните инфекциозни реакции е от 0.1 до 0.5 на 1000 ваксинирани, а сериозни, дисеминирани усложнения се развиват при по-малко от 1 на 1 000 000 [13].

Локалните инфекциозни усложнения са представени от атипични първични комплекси, увреждания на мястото на апликацията (язви, подкожни абсцеси) и по-често – от супуративен лимфаденит. Той се развива в лимфните възли, дрениращи мястото на приложената ваксина, най-често аксиларно. Цервикални лимфни възли се засягат при инжектиране на ваксина в горната делтоидна област [1,8].

Неинфекциозните усложнения са представени от хиперсензитивни реакции на инжекционното място, включващи и дистантни имунни реакции (*erythema nodosum* и фликтеноуларен конюнктивит). Дисеминираните прояви на BCG ваксината са свързани с хематогенно разсейване на ваксиналния щам, с оформяне на уни- или мултифокални костни и отдалечени подкожни възпаления (абсцеси), които обичайно са от страна на ваксината. BCG остейтът най-често засяга тибия [1], фемур [3], прешлени [7, 8], стернум [9] и ребра [2, 13].

КЛИНИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ

Става въпрос за момче на възраст 1 година и 1 месец, родено доносно чрез цезарово сечение, с тегло 3450 g,. БЦЖ ваксината е инокулирана на 3-тия ден, без никакви локални реакции. Детето се развива нормално физически и психически, няма предхождащи боледувания и контакт с ТБК болни. На 1-годишна възраст родителите забелязват плътна неболезнена подутина в долната част на гръдния кош вляво, без предхождаща травма или друга провокация. Не са регистрирани никакви съпътстващи оплаквания. Провеждат се множество прегледи и диагностични изследвания. Рентгенографията на белите дробове не установява патологични промени. Латерално над аксиларната част на IX ребро се визуализира подкожна формация в меките тъкани. Ехографията установява променена структура на IX ребро, свързана с вентралния край на костната част на реброто с размер 20/18 mm, с хетерогенна централна зона и добре проследима рязка граница, субкутанно. Описаните промени се свързват с туморен процес на гръдната стена.

На 30.01.2012 г. детето постъпва за диагностично изясняване в ОХО на Университетската детска клиника при УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив (ИЗ №438/12). Детето е в добро общо състояние, без никакви болестни оплаквания. Не се установяват отклонения в статуса освен плътната туморовидна формация около IX ребро вляво, променлива, неболезнена, без зачервяване и флукуация. От лабораторните изследвания: хемоглобин 118 g/l, еритроцити – 4,72 x 10¹², левкоцити – 8,28 x 10⁹, с 42% мононуклеари, СУЕ – 18 mm. КАТ на торакса установява вляво аксиларно, на нивото на IX-X ребро задебеляване на меките тъкани, с обхващане на подлежащите части на ребрата, които са частично лизирани и деформирани. Мускулатурата е с намалена плътност и разслоена, на места с плътност на течност, на друга – с гъстотата на гной. Описаните

промени се свързват с възпалителен процес на меките тъкани и подлежащите ребра. На второ място в диагностично направление – туморен процес. Клинично се допусна BCG остейт. Проведено е изследване на туберкулиновата чувствителност и детето се насочва към Детска хирургия за биопсия от формацията.

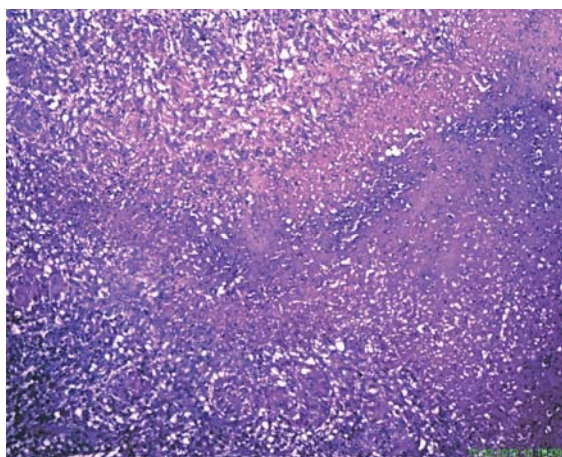
На 01.02.2012 г. се предприема оперативна интервенция. Установява се туморен процес, който обхваща както хрущялната, така и крайната костна част на IX ребро. След освобождаване на междуребрена мускулатура се резецира образуването до 2 cm в здраво на реброто поради съмнение за малигнен процес.

Изолиран бе културален *m. tuberculosis*.

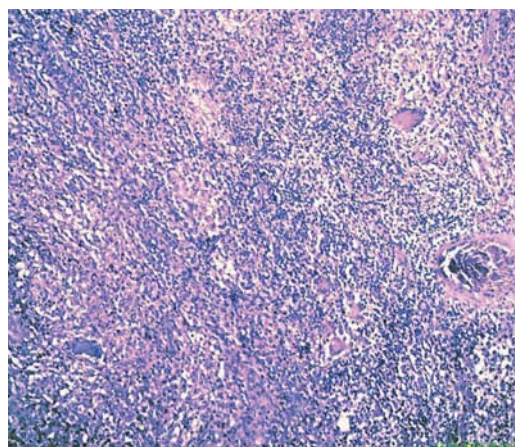
Патохистологични изследвания: Интраоперативно геффрирно изследване: Епителоидноклетъчни грануломи – туберкулозен процес. На трайни парафинови срези: Материал от периост с грануляционна тъкан, в която се намират епителоидноклетъчни грануломи около некрози. Касае се за хроничен некротизиращ, грануломатозен, възпалителен процес (фиг. 1 и 2).

На първо място, е уместно да се изключи луетичен остеохондрит. По-малко вероятно е да се касае за туберкулозен или микотичен, възпалителен процес (по клинични данни).

Хистохимично изследване: Цил-Нилсен за микобактерии – отрицателно.



Фиг. 1. Огнище на казеозна некроза HE, ув. 20 X



Фиг. 2. Единични, пръснати лангхансови клетки, HE, ув. 20 X

Направените впоследствие изследвания за луес – VDRL и ТРНА, са отрицателни. Туберкулиновата чувствителност – 12 mm/72 h. Квантифероновият тест (QFT) е отрицателен.

ОБСЪЖДАНЕ

По литературни данни BCG остейтът е късно постваксинално усложнение с честота 0.39/1 000 000 новородени. Честотата му се установява трудно поради неточности в регистрацията и различията в отделните страни [1, 2, 3].

През периода между 1970 и 1989 г. най-засегнати от BCG усложнения са Скандинавските страни. В Швеция 97% от усложненията настъпват след ваксиниране на новородени, като честотата достига 1 на 3000 ваксинирани и остава постоянна до прекъсване на имунизацията през 1975 година [4, 5, 6, 7].

В ретроспективен анализ на 222 случая на BCG остейти Kroger и сътр. публикуват следните резултати: при 50% засегнати са долните крайници, при 15% – стернум, при 14% – горните крайници, при 11% – ребрата. Само 4% са имали множествени костни лезии. Засягат се метафизи и епифизи, което най-вероятно се дължи на крайния тип на артериолите в тези участъци [6].

Високата концентрация на микобактерии във ваксината играе съществена роля. Така в Чехословакия след 1985 г. редуци-

ране на дозата на микобактериите наполовина (0,1 ml = 0,025 mg) рязко намалява поствакциналните BCG усложнения. Имунизацията започва да се провежда в по-късна възраст, когато рискът от сериозни усложнения е минимален [10, 13].

По тази причина, за да избегнат компликации, страните с ниска заболяемост от туберкулоза се отказват от имунизация, но я запазват за определени етнически групи от населението с висока заболяемост и за имигрантите от страните с висок туберкулозен риск.

В УК например BCG ваксината се прилага като първа доза на деца във възрастта 10-14 години. Същевременно 50 000 новородени от рискови и имигрантски групи получават ваксината веднага след раждането [8].

В България са описани четири случая на поствакцинални BCG остейти през периода 1991-1993 година [1, 2].

Първите клинични симптоми се появяват след латентен период от 6 до 30 месеца, а понякога и по-късно, и се представят с плътна подутина, оток на ставите без хидропс, болка, намалена подвижност, контрактури. Децата са в добро състояние, но може да имат начален субфебрилитет. След втората седмица се ускорява СУЕ, има лимфоцитоза в ДКК, но липсват симптоми на туберкулозна интоксикация. В кръвта може да се повишат острофазовите белтъци, а туберкулиновият тест е позитивен. Само в единични случаи реакцията е негативна [6]. Квантифероновият тест (QFT), който специфично се позитивира при ТБК инфекция, е отрицателен. Това се използва за сигурното разграничаване на BCG остейта от другите форми на туберкулоза [1, 3].

Рентгенологичните находки не са специфични и не се отличават от хроничен, неспецифичен остеомиелит. Наблюдава се деструкция на метафизите на дългите кости с разрушаване на периоста и възпалителен процес, обхващащ околните меки тъкани, понякога с фистулизация [4, 11].

Диференциална диагноза се провежда със:

1. Туберкулоза, причинена от вирулентни микобактерии.
2. Други специфични остеоартрити – луетичен, микотичен и др.
3. Неспецифичен остеомиелит.
4. Хроничен ювенилен артрит.
5. Неоплазми – еозинофилен гранулом, първичен малигнен тумор или метастаза [1, 6].

Приема се, че BCG дисеминация има, ако се покриват клиничните критерии на Foucard [6,10,13]:

- a) приложена е BCG ваксина,
- b) минали са по-малко от 4 години от имунизацията,
- v) липсва контакт с туберкулозно болни,
- г) наличен остеомиелит или остеоартрит,
- д) хистологичното изследване доказва наличие на туберкули.

В нашия случай и петте диагностични критерия на Foucard са изпълнени.

При този тип лезия микроскопската находка включва някои особености: 1. Има изобилие от гранулационна тъкан. 2. Преобладаващите клетки във възпалителния инфилтрат са плазмоцити и лимфоцити. 3. Оцветяването по Цил-Нилсен е негативно. Има два описани случая на позитивен Цил-Нилсен за микобактерии на хистологични материали в Чили [6]. 4. Често грануломите не са характерни. Некрозата не е казеозна или липсват гигантски клетки на Лангханс. Тогава хистологичният отговор, както е в нашия случай, налага да бъде туберкулоподобни грануломи [4, 6, 7].

Констатирахме подобни проблеми в интерпретацията на находката. В хистологичния материал преобладава гранулационна тъкан с обилно количество плазматични клетки и съдове. Некрозата е оскъдна, а лангхансовите клетки са малко на брой и пръснати, без да са групирани около нея. Типичната структура на туберкул липсва. Тази хистологична картина, отрицателен Цил-Нилсен – съчетание с местоположени-

ето на лезията – ребро е критерий за изключване на луетична лезия [3].

Лечението включва два последователни етапа:

I. Хирургично, с екскохлеация на каверната, артротомия с лаваж, парциална синовектомия или резекция. Оперативната интервенция е препоръчителна с цел вземане на материал за хистологично и микробиологично изследване. Локалната намеса ускорява оздравителния процес на костта [4].

II. Противотуберкулозната терапия включва рифампицин и изониазид. Понякога в тежки случаи с мултифокални лезии се добавя и трети туберкулостатик – стрептомицин. След първите 3-6 месеца лечението може да продължи още 6 месеца само с изониазид. В случая лечението се проведе с клацид, а след микробиологичните резултати – и с тубоцин в продължение на 1 месец. Поради широката резекция и отказа на родителите туберкулостатичното лечение е преустановено, като детето е в пълно здраве.

Прогнозата на BCG остейта като цяло е добра. При навременна диагноза и правилно лечение децата оздравяват без остатъчни явления. Срещат се съобщения за неблагоприятно протичане при пациенти с имунен дефицит.

BCG остейт е сериозно усложнение. Всички деца трябва да се лекуват с тройна противотуберкулозна терапия, със или без хирургична интервенция [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

BCG остейтът е твърде рядко, късно усложнение, за което трябва да се мисли при установени костни лезии у деца в добро състояние, дори и няколко години след ваксиниране.

Важни за диагностичното уточняване освен клиничната картина са и туберкулиновият тест, QFT, рентгеноморфологичните и микробиологичните промени и хистологичното изследване, което също показва специфични особености.

Ранната диагноза и правилният терапевтичен режим са в приоритетите на специалистите по детска пневмология и фтизиатрия.

Библиография

1. Михов, Хр. и А. Стоянова. Усложнения от БЦЖ ваксината. – Педиатрия, **31**, 1992, № 3, 27-31.
2. Стоянова, А. и Хр. Михов. Наблюдение на метастатични усложнения от БЦЖ ваксина. – Педиатрия, **31**, 1992, № 3, 31-34.
3. Камаева, Н. Г. и др. Клинико-епидемиологические особенности туберкулезных оститов у детей, вакцинированных БЦЖ. – Проблемы Туберкулеза и Бронхитов Легких. 2009, № 1, 16-20.
4. Bergdahl, S., M. Fellander et B. Robertson. BCG osteomyelitis. Experience in the Stockholm region over the years 1961-1974. – J. Bone Joint Surgery, **58-B**, 1976, № 2, 212-216.
5. Bottiger, M. et al. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-it is. Experiences in Sweden. – Acta Paediatr. Scand., **71**, 1982, №3, 471-478.
6. Castro-Rodriguez, J. A., Gonzalez R. et G. Girardi. Osteitis caused by Bacille Calmette-Guerin vaccination: an emergent problem in Chile. – Int. J. Tuberc. Lung Dis., **1**, 1997, № 5, 417-421.
7. Daneshjou, Kh. et al. BCG osteitis. – Acta Med. Iranica., **42**, 2004, № 1, 73-77.
8. Grange, J. M. Complications of bacilli Calmette-Guerin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. – Comm. Dis. Publ. Health, **1**, 1998, № 2, 84-88.
9. Kato, Y. et al. Sternal tuberculosis in a 9-month-old infant after BCG vaccination. – Acta Paediatr., **89**, 2000, № 12, 1495-1497.
10. Marik, I. et al. Osteitis caused by BCG vaccination. – J. Pediatr. Orthop., **8**, 1988, № 3, 333-337.
11. M M W R. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. US Government Printing Offis, Washington, DC 20402-9325. 1996, 45 [RR-4].
12. Yamada, A. F. et al. Osteitis after BCG vaccination. – J. Bras. Pneumol., **35**, 2009, № 3, 285-289.
13. Milstein, J. B. et J. J. Gibson. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. – WHO bulletin OMS. **68**, 1990, 93-106.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Силвия Генова
Катедра „Обща и клинична патология
и съдебна медицина“
Медицински университет
бул. „В. Априлов“ № 15А
4000 Пловдив

☎ 0887 198 557